

© Н.Г. Малахова, Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов, В.Х. Боцьева, З.Р. Икоева, В.Г. Голоева, Е.Ю. Гиреева, Л.В. Цаллагова, А.Е. Гурина, 2022
УДК [616.61-008.64-036.12-073.27-055,2-06 : 616.71+616.1] : 612.018

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-72-79

ДИСБАЛАНС ЭСТРАДИОЛА И Фолликулостимулирующего Гормона СВЯЗАН С НАРУШЕНИЯМИ МИНЕРАЛЬНО-КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ У ЖЕНЩИН, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Нина Геннадиевна Малахова¹, Фатима Урузмаговна Дзгоева^{2✉},
Олег Валерьевич Ремизов³, Виктория Хадзибатовна Боцьева⁴,
Зарина Руслановна Икоева⁵, Виктория Герсановна Голоева⁶,
Елена Юрьевна Гиреева⁷, Лариса Владимировна Цаллагова⁸,
Алла Евгеньевна Гурина⁹

^{1,8} Кафедра акушерства и гинекологии №1, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г.Владикавказ, Республика Северная Осетия–Алания, Россия;

^{2,5,6,7} кафедра внутренних болезней №5, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г.Владикавказ, Республика Северная Осетия–Алания, Россия;

³ кафедра лучевой диагностики с лучевой терапией и онкологией, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г.Владикавказ, Республика Северная Осетия–Алания, Россия;

⁹ кафедра биохимии, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г.Владикавказ, Республика Северная Осетия–Алания, Россия

¹ missis.sviv2014@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5564-9948>

² fdzgoeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7314-9063>

³ oleg_remizov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4175-5365>

⁴ bosionvi@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0539-8666>

⁵ zariikosha@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4183-2335>

⁶ vgoloeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5310-889X>

⁷ geiu-dag@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7257-2812>

⁸ Profesortsallagova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0514-3038>

⁹ allagurina@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-6562-9964>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Влияние женских половых гормонов на регуляцию процессов образования и резорбции костной ткани, а также воздействие избытка или дефицита половых гормонов на функцию почек связано с развитием кардиоваскулярных осложнений у пациенток на разных стадиях хронической болезни почек (ХБП). **ЦЕЛЬ** – изучить взаимосвязи дефицита эстрадиола и избыточного содержания фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) с нарушениями минерально-костного метаболизма и кардиоваскулярными осложнениями у женщин в пери- и постменопаузе, получающих лечение программным гемодиализом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 119 женщин от 34 до 57 лет с ХБП 5Д стадии. Концентрацию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола 2, склеростина и фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) определяли с помощью «сэндвич»-варианта твердофазного ИФА на анализаторе «Multiscan EX» («ThermoFisher Scientific Inc.», Финляндия) наборами ООО «Компания Алкор-Био» (РФ) и типа «сэндвич» производителя «Cloud-Clone Corp.» (США). Эхокардиография выполнялась на аппарате «ALOKA 4000 Aplio» («Toshiba», Япония) в режиме доплера. Определяли фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), пиковую систолическую скорость в дуге аорты (Vps – peak systolic velocity); индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) определяли у женщин при ИММЛЖ больше 95 г/м². **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлены прямая корреляция между высоким уровнем ФСГ и склеростина; ФСГ и FGF-23; обратная корреляция между низким уровнем эстрадиола 2 и склеростина; эстрадиола 2 и FGF-23, выраженные в группах больных с более тяжелыми изменениями ИММЛЖ и Vps. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У женщин, находящихся на гемодиализе, минерально-костные и кардиоваскулярные отклонения связаны как с собственно почечной недостаточностью, так и с изменениями в системе женских половых гормонов. Снижение уровня эстрадиола вызывает повышение заведомо нефротоксичного ФСГ и способствует избыточному синтезу склеростина – ключевого фактора минерально-костных и кардиоваскулярных осложнений при ХБП.

Ключевые слова: гемодиализ, постменопауза, минерально-костные нарушения, фолликулостимулирующий гормон, эстрадиол, склеростин, фактор роста фибробластов-23

Для цитирования: Малахова Н.Г., Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В., Боцьева В.Х., Икоева З.Р., Голоева В.Г., Гиреева Е.Ю., Цаллагова Л.В., Гурина А.Е. Дисбаланс эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона связан с нарушениями минерально-костного метаболизма и кардиоваскулярными осложнениями у женщин, получающих лечение программным гемодиализом. *Нефрология* 2022;26(3):72-79. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-72-79

ESTRADIOL AND FOLLICLE-STIMULATING HORMONE IMBALANCE ASSOCIATED WITH MINERAL-BONE METABOLISM DISTURBANCES AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN WOMEN ON HEMODIALYSIS

Nina G. Malakhova¹, Fatima U. Dzgoeva^{2✉}, Oleg V. Remizov³, Victoria H. Botsieva⁴, Zarina R. Ikoeva⁵, Victoria G. Goloeva⁶, Elena Yu. Gireyeva⁷, Larisa V. Tsallagova⁸, Alla E. Gurina⁹

^{1,8} Department of Obstetrics and Gynecology №1, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, North Ossetia Alania, Russia

^{2, 5, 6, 7} Department of Internal Medicine №5, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, North Ossetia Alania, Russia

³ Department of Radiology with radiotherapy and oncology, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, North Ossetia Alania, Russia

⁹ Department of Biochemistry, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, North Ossetia Alania, Russia

¹ missis.sviv2014@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5564-9948>

² fdzgoeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7314-9063>

³ oleg_remizov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4175-5365>

⁴ bosionvi@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0539-8666>

⁵ zariikosha@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4183-2335>

⁶ vgoloeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5310-889X>

⁷ geiu-dag@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7257-2812>

⁸ Profesortsallagova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0514-3038>

⁹ allagurina@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-6562-9964>

ABSTRACT

BACKGROUND. The influence of female sex hormones on the regulation of the processes of formation and resorption of bone tissue, as well as the effect of excess or deficiency of sex hormones on renal function is associated with the development of cardiovascular complications in patients at different stages of chronic kidney disease. **THE AIM:** to study the relationship between estradiol deficiency and excess FSH content with disorders of mineral and bone metabolism and cardiovascular complications in postmenopausal women on hemodialysis. **PATIENTS AND METHODS.** 119 women from 34 to 57 years old on hemodialysis were examined. The concentration of follicle-stimulating hormone (FSH) and estradiol2, sclerostin, and fibroblast growth factor 23 (FGF-23) was determined using a sandwich-variant solid-phase ELISA on a «Multiscan EX analyzer» («ThermoFisher Scientific Inc.», Finland) with kits of «Alkor-Bio Company» (Russian Federation) and sets of "sandwich" type manufactured by Cloud-Clone Corp., USA. Echocardiography was performed using an «ALOKA 4000 Aplio» (Toshiba, Japan) in Doppler mode. Determined the left ventricular ejection fraction (LVEF), peak systolic velocity in the aortic arch (Vps – peak systolic velocity); LV myocardial mass index (LVMI). Left ventricular hypertrophy (LVH) was defined with LVMI greater than 95 g / m² in women. **RESULTS.** There was a direct correlation between high levels of FSH and high levels of sclerostin, FSH, and FGF23, an inverse correlation between low levels of estradiol2 and sclerostin, estradiol2 and FGF23, expressed in groups of patients with more severe changes in LVMI and Vps. **CONCLUSION.** In women on hemodialysis, bone mineral and cardiovascular abnormalities are associated with both renal failure proper and changes in the system of female sex hormones. A decrease in estradiol levels causes an increase in the nephrotoxic FSH and contributes to the excessive synthesis of sclerostin, a key factor in bone-mineral and cardiovascular complications in CKD.

Keywords: hemodialysis, postmenopause, bone mineral disorders, follicle-stimulating hormone, estradiol, sclerostin, FGF23

For citation: Malakhova N.G., Dzgoeva F.U., Remizov O.V., Botsieva V.Kh., Ikoeva Z.R., Goloeva V.G., Gireyeva E.Yu., Tsallagova L.V., Gurina A.E. Estradiol and follicle-stimulating hormone imbalance associated with mineral-bone metabolism disturbances and cardiovascular complications in women on hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(3):72-79 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-3-72-79

ВВЕДЕНИЕ

При ХБП отмечается крайне неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз. Усиление кальцификации сосудов и их жесткости происходит синхронно с нарушением метаболизма костной ткани. Было показано, что это совпадение является частью прямого ингибирования кальцификации сосудов, что является компенсаторным механизмом, но также приводит к низкому метаболизму костной ткани. Увеличение артериальной жесткости обусловлено влиянием ингибиторов метаболизма костной ткани, таких как остеопротег-

рин, фетuin-A, матричный белок Gla, склеростин, фактор роста фибробластов-23 и другие, которые играют существенную роль в прогрессировании кальцификации сосудов и тесно связаны с функцией почек [1, 2]. Снижение продукции женских половых гормонов, как известно, играет ведущую роль в развитии постменопаузального остеопороза. Особенно это актуально при хронической болезни почек (ХБП), так как нормальный уровень эстрогенов ассоциируется с замедлением прогрессирования гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [3, 4]. Однако гипостро-

генизм не является единственной причиной прогрессирующего снижения экскреторной функции почек, поэтому заместительная терапия эстрогенами не может полностью предотвратить развитие терминальной почечной недостаточности (тПН). Компенсаторное увеличение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) неблагоприятно влияет на скорость клубочковой фильтрации (СКФ). подавляющее влияние на функцию почек которого считается доказанным [5, 6]. Таким образом, учитывая идентичность связей половых гормонов с функцией почек и факторами минерально-костных нарушений, мы сочли обоснованным поиск дополнительных механизмов развития минерально-костных осложнений у женщин и их коррекции при ХБП.

Цель исследования – изучить взаимосвязи дефицита эстрадиола и избыточного содержания ФСГ с нарушениями минерально-костного метаболизма и кардиоваскулярными осложнениями у женщин с ХБП 5Д стадии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Представлены результаты поперечного (кросс-секционного) исследования 119 женщин в возрасте от 34 до 57 лет, находящихся на гемодиализе в различных диализных центрах Республики Северная Осетия–Алания. Исследования проводились в период с февраля 2018 года по апрель 2020 года. Всеми пациентками было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании, одобренное этическим комитетом ФГБУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (протокол заседания № 7.4 от 13.11.2017 года).

Анкетирование. Каждая пациентка заполняла анкету акушерско-гинекологического анамнеза (возраст менархе и менопаузы, течение перименопаузального периода, терапевтические подходы в отношении прошлых и нынешних гинекологических проблем и др). Определение сывороточной концентрации ФСГ и эстрадиола 2, склеростина и FGF-23 проводилось с помощью «сэндвич»-варианта твердофазного ИФА на полуавтоматическом анализаторе «Multiscan EX» («Thermo Fisher Scientific Inc.», Финляндия) с использованием коммерческих наборов ООО «Компания Алкор-Био» и коммерческих наборов для непрямого неконкурентного гетерогенного ИФА типа «сэндвич» производителя «Cloud-Clone Corp., USA».

Эхокардиография выполнялась на аппарате «ALOKA 4000», «Aplio» («Tochiba», Япония) в режиме доплера. Определяли ФВ ЛЖ, Vps (peak systolic velocity) для количественной оценки гемодинамических изменений в аорте, косвенно свидетельствующих о состоянии сосудистой стенки аорты; ИММЛЖ – гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) ставилась при ИММЛЖ больше 95 г/м² у женщин.

Статистический анализ проводили с использованием

Таблица 1 / Table 1

Клиническая характеристика женщин, находящихся на гемодиализе, в зависимости от менопаузального статуса Clinical characteristics of women on hemodialysis, depending on the menopausal status

Показатели (диапазон нормальных значений)	Пременопауза, n=17	Перименопауза, n=41	Постменопауза, n= 61	p для тренда
Возраст, лет	39,06±5,25	49,22±6,24	53,08±4,46	<0,001
ИМТ, кг/м ²	24,32±3,42	25,28±3,17	23,45±2,76	0,075
Гемоглобин, г/л	113 (87–138)	101 (79–126)	96 (74–112)	<0,01
АГ, n (%)	7 (28,6)	11 (35,3)	31 (47,5)	0,017
ИММЛЖ, <95 г/м ²	122,2±11,3	149,2±9,6	174,5±8,1	<0,002
Vps, <55 см/с	80±3,1	101±2,2	122±2,4	<0,002
ПТГ (9,5–75 пг/мл)	98,6±11,3	197,4±15,8	346,7±33	<0,001
Сахарный диабет, n (%)	3 (12,4)	4 (11,6)	11 (16,2)	0,027
Склеростин, (0,21–0,98) нг/мл	0,84 (0,46–2,01)	0,97 (0,39–3,06)	1,165 (0,94–3,94)	<0,002
FGF-23, (20–60) пг/мл	136,2±24,3	459±35,4	864,4±94,3	<0,001
Эстрадиол 2, (57–476) пг/мл	65,5 (31,4–135,5)	19,14 (8,4–88,6)	5,64 (5,0–12,7)	<0,001
ФСГ, (1,2–21) МЕ/мл	8,52 (6,24015015,92)	55,4 (29,5–81,1)	71,54 (54,61–89,17)	<0,001

Примечание. Результаты представлены как медианы (межквартильный интервал), среднее ± стандартное отклонение или частоты. n(%) – методы стандартной описательной статистики; ИМТ – индекс массы тела; ФВ – фракция выброса; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; Vps – пиковая систолическая скорость кровотока в дуге аорты; иПТГ – интактный паратгормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; FGF-23 – фактор роста фибробластов-23.

Note. Results are presented as medians (interquartile range), mean ± standard deviation, or frequencies n (%) – methods of standard descriptive statistics; here and in tables 2–4: BMI – body mass index, EF – ejection fraction, LVMI – LV myocardial mass index, Vps – peak systolic blood flow velocity in the aortic arch, iPTH – intact parathyroid hormone, FSH – follicle-stimulating hormone, FGF-23 – Fibroblast growth factor-23.

Таблица 2 / Table 2

Взаимосвязи между маркерами минерально-костного метаболизма, женских половых гормонов и ИММЛЖ у женщин, находящихся на гемодиализе, n=119

Relationships between markers of bone mineral metabolism, of female sex hormones and LVMI in women on hemodialysis, n = 119

Показатели	ИММЛЖ, n=119			
	<160 г/м ² , n=47		≥160г/м ² , n=72	
	n %	n %	ОШ [95% ДИ]	p
Склеростин, нг/мл				
<0,76	25 53,2	21 29,2	1	0.0001
[0,76–1,151]	17 36,2	24 33,3	2.69 [1.79; 6.28]	
≥1,151	5 10,6	27 37,5	3.84 [1.68; 7.36]	
Склеростин, медиана нг/мл	0,84(0,36–3,24)	1,12(0,36–3,14)	4,31 [2.29; 8.17]	0.0002
FGF-23, пг/мл				
<234	18 38,2	20 27,7	1	0.0001
234–676	16 34,1	23 31,9	2.36 [2.24; 4.71]	
≥676	13 27,7	29 40,4	4.74 [2.8 3; 13.6]	
FGF-23 медиана пг/мл	346 (192–1056)	389(241–1081)	1.31 [1.24; 1.46]	0.0001
Эстрадиол 2 пг/мл				
≥6,42	15 36,2	38 52,7	1	0,001
[6,42–5,81]	14 31,9	27 37,6	1.89[1.63;2.71]	
<5,81	18 31,9	07 09,7	2.26 [1.74;2.87]	
Эстрадиол 2 медиана пг/мл	5,52 (5,01–10,22)	5,18 (5,00–8,12)	3.79 [1.65; 6.21]	0.0001
ФСГ, МЕ/мл				
<61,24	19 40,4	17 23,6	1	
[61,24–85,22]	16 34,1	23 31,9	2.48 [1.27; 3.71]	0.0001
≥85,22	12 25,5	32 44,5	4.63 [2.91; 9.52]	
ФСГ медиана МЕ / мл	53,29 (31,65–72,12)	64,56 (49,32–83,19)	3,42 [2.37; 7.34]	0.0002

Примечание. Использован метод регрессионного анализа с определением отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). ФСГ – фолликулостимулирующий гормон. Note. The method of regression analysis was used to determine the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI). FSH – follicle-stimulating hormone

ванием методов стандартной описательной статистики [медианы и межквартильные интервалы, средние значения ± стандартное отклонение и частоты n (%)], корреляционного анализа (ранговый коэффициент корреляции Спирмена). метода регрессионного анализа. Отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) рассчитаны для однофакторного и многофакторного анализов. Применяли программы «Microsoft Office Excel» («Microsoft», США, 2010) и «SPSS 22.0» («SPSS Inc», США). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Статус менопаузы определяли на основании ответов на анкету самоотчета относительно анамнеза или аменореи. Пременопаузу определяли как наличие регулярных menses в течение последних 3 мес. Перименопаузу определяли как

наличие menses в течение последних 3 мес с нарушением menses цикла в год, предшествующий опросу, или как 3–11 мес аменореи. Постменопаузу определяли как прекращение menses минимум на 12 мес [17, 19].

Как свидетельствуют данные табл. 1, по мере прогрессирования менопаузального статуса от пременопаузы до постменопаузы у женщин в состоянии терминальной уремии отмечено усугубление признаков, характерных для уремии (анемия, АГ, сердечно-сосудистые осложнения, гиперпаратиреоз и изменения морфогенетических белков-регуляторов костного метаболизма). Таково же направление изменений основных половых гормонов женщин (эстрадиол 2 и ФСГ).

Данные табл. 2 указывают на выявленную тесную прямую связь между высоким уровнем ИММЛЖ и высоким уровнем склеростина, высоким уровнем FGF-23 и высоким уровнем ФСГ. Менее сильная, но достоверная связь установлена между высоким уровнем ИММЛЖ и снижением концентрации эстрадиола 2. Медиана уровней эстрадиола 2 и ФСГ в группе больных с более тяжелыми показателями ИММЛЖ значительно отличалась от таковых в группе с умеренными значениями ИММЛЖ ($p = 0,0002$ и $p = 0,0001$).

Данные табл. 3 указывают на то, что в отличие от более низкого уровня Vps высокий уровень Vps был связан с высоким уровнем склеростина, FGF-23 и высоким уровнем ФСГ. Наличие высокого уровня Vps также было достоверно связано с наиболее низким уровнем эстрадиола 2. Медиана склеростина, FGF-23 и ФСГ, также как медиана эстрадиола 2 в группе больных с выраженными и тяжелыми изменениями Vps, значительно отли-

Таблица 3 / Table 3

Взаимосвязи между маркерами минерально-костного метаболизма, женских половых гормонов и показателями Vps у женщин, находящихся на гемодиализе, n=119

Relationships between markers of bone mineral metabolism, female sex hormones and Vps in women on hemodialysis, n = 119

Показатели		Vps, n=119			
		Vps <100 см/с, n=44	Vps ≥100 см/с, n=75		
		n %	n %	ОШ [95 % ДИ]	P
Склеростин, нг/мл					
	<0,86	25 56,8	16 21,3	1	0,0001
	[0,86–1,154]	14 31,8	25 33,4	2.62 [1.29; 5.13]	
	≥1,154	05 11,4	34 45,3	2,75 [1.19; 4.32]	
Склеростин, медиана, нг/мл 0,81(0,38–3,19)		1,12(0,41–3,15)		4,16 [2.21; 6.51]	0,0002
FGF-23, пг/мл					
	<268	24 54,5	13 17,3	1	0,0002
	268–625	11 25,0	29 38,7	2.79 [1.83; 4.29]	
	≥625	09 20,5	33 44,0	3.72 [1.64; 6.26]	
FGF-23, медиана, пг/мл 376 (214–951)		431(243–1057)		4,61 [2.5; 8.12]	0,0002
Эстрадиол 2, пг/мл					
	<5,79	13 29,5	36 48,0	1	
	[5,79–6,41]	14 31,8	26 34,7	3.21 [1.43; 4.95]	
	≥6,41	17 38,6	13 17,3	5.69 [2.87; 10.6]	
Эстрадиол 2, пг/мл, медиана 5,54(5,03–10,19)		5,16(5,01–8,02)		2,21 [2.38; 1.91]	0,0001
ФСГ, МЕ/мл					
	<62,36	28 63,6	15 20,0	1	0,0001
	[62,36–89,15]	12 27,4	28 37,3	2.36 [1.28; 4.41]	
	≥89,15	04 09,0	32 42,7	4.62 [2.81; 12.2]	
ФСГ, медиана, МЕ/мл 54,26(32,75–69,31)		66,84(48,21–85,12)		1.78 [1.36; 1.54]	0,0001

Примечание. Использован метод регрессионного анализа с определением отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (95 % ДИ) ФСГ – фолликулостимулирующий гормон. Note. The method of regression analysis was used to determine the odds ratio (OR) and 95 % confidence interval (95% CI). FSH – follicle-stimulating hormone.

чалась от таковой в группе с умеренными изменениями Vps ($p=0,0001$, $p=0,0002$). Анализ соотношений величин ИММЛЖ с уровнем эстрадиола 2 и ФСГ показал прямую корреляцию между ИММЛЖ и высоким уровнем ФСГ и обратную корреляцию с наиболее низким уровнем эстрадиола (в группах 1-го и 3-го тертиля), выраженную при более тяжелых изменениях ИММЛЖ (≥ 160 г/м²): $p=0,33$; $p<0,0005$ для ФСГ и $p=-0,38$; $p<0,0001$ для эстрадиола 2). Анализ соотношений величин Vps с уровнем эстрадиола 2 и уровнем ФСГ показал прямую корреляцию между Vps и высоким уровнем ФСГ и обратную корреляцию с наиболее низким уровнем эстрадиола (в группах 1-го и 3-го тертиля), выраженную при более тяжелых изменениях Vps (≥ 100 см/с): $p=0,33$; $p<0,0001$ и $p=-0,38$; $p=0,0005$ соответственно). Анализ соотношений содержания склеростина с уровнем эстрадио-

ла 2 и ФСГ показал прямую корреляцию между уровнем склеростина и ФСГ и обратную корреляцию между уровнем склеростина и эстрадиола ($p=0,35$; $p=0,0001$ и $p=-0,14$; $p=0,0379$ соответственно). Анализ соотношений содержания FGF-23 с уровнем эстрадиола 2 и ФСГ показал прямую корреляцию между уровнем FGF-23 и ФСГ и обратную корреляцию между уровнем FGF23 и эстрадиола 2 ($p=0,38$; $p<0,0002$ и $p=-0,33$; $P=0,0005$ соответственно). В общей группе пациенток ($n=119$) выявлена достоверная обратная корреляция между уровнем сывороточного склеростина и эстрадиола 2 ($p=-0,36$; $p<0,0002$), и прямая – между уровнем склеростина и ФСГ ($p=0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании выявлена тесная прямая корреляция между высоким

уровнем ФСГ и высоким уровнем склеростина, ФСГ и FGF-23, обратная корреляция между низким уровнем эстрадиола 2 и склеростином, эстрадиола 2 и FGF-23, выраженная в группах больных с более тяжелыми изменениями ИММЛЖ и Vps. Исследования последних лет установлено, что высокий уровень циркулирующего ФСГ является независимым фактором риска дисфункции почек у женщин в постменопаузе и что неблагоприятное влияние ФСГ более сильно у пожилых женщин (> 61 года) [7, 8]. Менопауза характеризуется аменореей в течение, как минимум, 12 мес, сопровождающейся снижением эстрадиола и компенсаторным повышением концентрации ФСГ в результате недостаточности функции яичников. На фоне нехватки эстрогенов постепенно развивается постменопаузальный остеопороз, вследствие избытка ФСГ нарушается функция почек [9]. У пациенток

на гемодиализе часто развиваются ассоциированные с поражением почек гиперпролактинемия и гипогонадизм, что ведет к аменорее и преждевременной менопаузе у молодых женщин. Появляются все больше доказательств того, что менопауза ускоряет прогрессирование уремии, хотя лежащие в основе механизмы до конца не изучены [10]. В этой связи обсуждают роль снижения уровня эстрадиола, связанное с менопаузой, который обладает выраженным нефропротективным действием (в том числе уменьшает гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз). Предыдущие исследования показали, что повышенный уровень ФСГ может влиять на метаболизм негонадных органов, таких как печень, жировая ткань и костная ткань [11]. Более того, установили, что рецептор ФСГ экспрессируется в ткани почек, и было показано, что ФСГ способствует развитию почечного тубулоинтерстициального фиброза у женщин посредством пути протеинкиназа В (АКТ) / гликоген–синтаза–киназа (GSK)– 3β / β -катенин [12]. Таким образом, было предположено, что измененный уровень женских половых гормонов, и прежде всего эстрадиола и ФСГ, тесно связанный с нарастанием тяжести уремии, связан и с другими характерными для конечных стадий ХБП изменениями: нарушением минерально-костного метаболизма и сердечно-сосудистыми осложнениями в постменопаузе, находящихся на диализе. Это, прежде всего, высокий уровень склеростина и FGF-23, свидетельствующие о сердечно-сосудистых осложнениях не только в связи с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена, но и о доказанном прямом токсическом воздействии FGF-23 на кардиомиоциты. Постменопаузальный остеопороз (ПО), наиболее распространенный тип остеопороза, в основном вызван замедленным несбалансированным обменом костной ткани, который характеризуется повышенной резорбцией кости, превышающей образование костной ткани, после снижения эстрогена [13]. В качестве одной из причин замедления костного обмена предполагается повышение уровня склеростина [14]. Белок склеростин, продуцируемый и высвобождаемый остеобlastами, играет ключевую роль в механизме торможения остеобластогенеза. Тормозящее влияние склеростина на Wnt/ β -катенин сигнальную систему приводит к снижению концентрации β -катенина в цитоплазме и ядре остеобlastа, что сопровождается угнетением пролиферации и дифференцировки остеобlastов [15]. Недавние исследования *in vitro* установили, что эстроген подавляет экспрессию склеростина в остеобlastах,

мезенхимальных стромальных клетках и остеобlastических клетках [16]. Кроме того, данные *in vivo* на модели мышей с удаленными яичниками и исследования клинической популяции показали, что уровни склеростина отрицательно коррелируют с уровнями эстрогенов [17]. И наоборот, антитела к склеростину значительно увеличивают минеральную плотность костной ткани у женщин с ПО [18, 19]. Таким образом, представляется, что склеростин играет одну из ключевых ролей в патогенезе минерально-костных нарушений и, соответственно, сердечно-сосудистых осложнений и может стать ценным объектом коррекции у женщин с менопаузальными отклонениями, находящихся на гемодиализе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин, находящихся на гемодиализе, минерально-костные и сердечно-сосудистые отклонения связаны как с собственно почечной недостаточностью, так и с изменениями в системе женских половых гормонов. Снижение уровня эстрадиола вызывает компенсаторное повышение заведомо нефротоксичного ФСГ, с другой стороны – способствует избыточному синтезу склеростина – ключевого фактора минерально-костных и сердечно-сосудистых осложнений при ХБП.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Stavrinou E, Sarafidis P, Loutradis C et al. Associations of serum sclerostin and DKK-1 protein with future cardiovascular events and mortality in hemodialysis patients: a prospective cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2020;35, Supplement_3, gfaa142.P1252. doi: 10.1093/ndt/gfaa142.P1252
2. Stavrinou E, Sarafidis P, Loutradis C et al. Associations of serum sclerostin and DKK-1 protein with future cardiovascular events and mortality in hemodialysis patients: a prospective cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2020;35, Supplement_3, gfaa142.P1252. doi: 10.1093/ndt/gfaa142.P1252
3. Vellanki K, Hou S. Menopause in CKD. *Am J Kidney Dis* 2018; 71(5):710–719. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.12.019
4. Lee WL, Cheng MH, Tarng DC et al. The benefits of estrogen or selective estrogen receptor modulator on kidney and its related disease-chronic kidney disease-mineral and bone disorder: osteoporosis. *J Chin Med Assoc* 2013; 76(7):365–371. doi: 10.1016/j.jcma.2013.03.010
5. Pei F, Zhou Z, Li Y, Ren Y et al. Chronic kidney disease in Chinese postmenopausal women: A cross-sectional survey. *Niger J Clin Pract* 2017; 20(2):153–157. doi: 10.4103/1119-3077.198314
6. Park YJ, Kim JM. Klotho and Postmenopausal Hormone Replacement Therapy in Women with Chronic Kidney Disease. *J Menopausal Med* 2018; 24(2):75–80. doi: 10.6118/jmm.2018.24.2.75
7. Kumar TR. Extragonadal Actions of FSH: A Critical Need for Novel Genetic Models. *Endocrinology* 2018;159(1):2–8. doi: 10.1210/en.2017-03118
8. Li Q, Zheng D, Lin H et al. High Circulating Follicle-Stimulating Hormone Level Is a Potential Risk Factor for Renal Dysfunction in Post-Menopausal Women. *Front. Endocrinol* 2021; 12:627903. doi: 10.3389/fendo.2021.627903

9. Jung ES, Choi EK, Park BH et al. Serum Follicle-Stimulating Hormone Levels Are Associated with Cardiometabolic Risk Factors in Post-Menopausal Korean Women. *J Clin Med* 2020; 9(4):1161. doi: 10.3390/jcm9041161.

10. Mirza FS, Padhi ID, Raisz LG, Lorenzo JA. Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1991–1997. doi: 10.1210/jc.2009-2

11. Peng J, Dong Z, Hui Z et al. Bone Sclerostin and Dickkopf-related protein-1 are positively correlated with bone mineral density, bone microarchitecture, and bone strength in postmenopausal osteoporosis. *BMC Musculoskelet Disord* 2021; 22:480. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04365-8>

12. Zhang K, Kuang L, Xia F et al. Follicle-stimulating hormone promotes renal tubulointerstitial fibrosis in aging women via the AKT/GSK-3 β /catenin pathway. *Aging Cell* 2019; 18(5):e12997. doi: 10.1111/ace1.12997

13. Jäckle K, Kolb JP, Schilling AF, Schlickewei C, Amling M, Rueger JM et al. Analysis of low-dose estrogen on callus BMD as measured by pQCT in postmenopausal women. *BMC Musculoskelet Disord* 2020;21(1):1

14. Ueland T, Stiglen L, Bollerslev J. Bone matrix levels of Dickkopf and Sclerostin are positively correlated with bone mass and strength in postmenopausal Osteoporosis. *Int J Mol Sci* 2019; 20(12):2896. doi:10.3390/ijms20122896

15. Kazuhiro M, Yasuhiro K, Masanori K et al. The Regulation of Bone Metabolism and Disorders by Wnt Signaling. *Int J Mol Sci* 2019; 20(22): 5525. <https://doi.org/10.3390/ijms20225525>

16. Weivoda MM, Youssef SJ, Oursler MJ. Sclerostin expression and functions beyond the osteocyte. *Bone* 2017;96:45–50. doi: 10.1016/j.bone.2016.11.024

17. Pereira L, Frazão JM. The bone-vessel axis in chronic kidney disease: An update on biochemical players and its future role in laboratory medicine. *Clin Chim Acta* 2020;508:221–227. doi: 10.1016/j.cca.2020.05.02

18. Дзгоева ФУ, Сопоев МЮ, Саламова ЭЭ и др. Остеопротегерин и RANKL: роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих гемодиализ. *Нефрология* 2017; 21(5): 28–35. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-28-35

Dzgoeva FU, Sopoev MJ, Salamova EE et al. Osteoprotegerin and RANKL: role in the development of cardiovascular complications in patients with end-stage renal failure receiving hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(5):28–35 (In Russ.)

19. Kumar TR. Extragonadal Actions of FSH: A Critical Need for Novel Genetic Models. *Endocrinology* 2018; 159(1):2–8. doi: 10.1210/en.2017-03118

Сведения об авторах:

Малахова Нина Геннадиевна

362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», кафедра акушерства и гинекологии №1, аспирант. Тел.: + 79888386237; E-mail: missis.sviv2014@yandex.ru, ORCID : 0000-0001-5564-9948

Проф. Дзгоева Фатима Урузмаговна, д-р мед. наук

362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г.Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра внутренних болезней №5. Тел.: 8 918 822 83 45; E-mail: fdzgoeva@mail.ru ORCID: 0000-0002-7314-9063

Проф. Ремизов Олег Валерьевич, д-р мед. наук

362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г.Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра лучевой диагностики с лучевой терапией и онко-

логией. Тел.: (8 867) 530397; E-mail: oleg_remizov@mail.ru ORCID: 0000-0003-4175-5365

Боциева Виктория Хадзибатовна

362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г.Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», кафедра биохимии, аспирант. Тел.: +79288573355; E-mail: bosionvi@yandex.ru ORCID:0000-0002-0539-8666

Икоева Зарина Руслановна

362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г.Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», кафедра внутренних болезней №5, аспирант. Тел.: +79188304719; E-mail: zariikosha@mail.ru ORCID: 0000-0002-4183-2335

Голоева Виктория Герсановна

362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г.Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», кафедра внутренних болезней №5, аспирант. Тел.: +79604015003; E-mail: vgoloeva@yandex.ru ORCID: 0000-0001-5310-889X

Доц. Гиреева Елена Юрьевна, канд. мед. наук

362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», кафедра внутренних болезней №5. Тел.: +79284972808; E-mail: geiu-dag@mail.ru, ORCID:0000-0002-7257-2812

Проф. Цаллагова Лариса Владимировна, д-р мед. наук

362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», кафедра акушерства и гинекологии №1, заведующая кафедрой. Тел.: +7918 8278686; E-mail: Profesortsallagova@mail.ru ORCID: 0000-0003-0514-3038

Доц. Гурина Алла Евгеньевна, канд. мед. наук

362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», кафедра биохимии, заведующая кафедрой. Тел.: +79188258355; E-mail: allagurina@yandex.ru ORCID: 0000-0002-6562-9964

About the authors:

Postgraduate student Nina G. Malakhova, MD

362040, Russia, Republic of North Ossetia -Alania, Vladikavkaz Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health Department of Obstetrics and Gynecology No. 1. Phone: +79888386237; E-mail: missis.sviv2014@yandex.ru, ORCID : 0000-0001-5564-9948

Prof. Fatima U. Dzgoeva MD, PhD, DMedSci

362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy » Russian Ministry of Health, Department of Internal Medicine №5, professor. Phone: 8 918 822 83 45; E-mail:fdzgoeva@mail.ru ORCID: 0000-0002-7314-9063

Prof. Oleg V. Remizov, MD, PhD, DMedSci

362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy» Rus-

sian Ministry of Health, Department of Radiology with radiotherapy and oncology, professor. Phone: (8 867) 530397; E-mail: oleg_remizov@mail.ru ORCID: 0000-0003-4175-5365

Postgraduate student Victoria H. Botsieva, MD
362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health Department of Biochemistry. Phone: + 79288573355; E-mail: bosionvi@yandex.ru ORCID: 0000-0002-0539-8666

Postgraduate student Zarina R. Ikoeva, MD
362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health, Department of Internal Medicine №5. Phone: + 79188304719; E-mail: zariikosha@mail.ru ORCID: 0000-0002-4183-2335

Postgraduate student Victoria G. Goloeva, MD
362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health, Department of Internal Medicine №5. Phone: +79604015003; E-mail: vgoloeva@yandex.ru ORCID: 0000-0001-5310-889X

Associate Prof. Elena Yu. Gireeva, MD, PhD
362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania Vladikavkaz Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health, Department of Internal Medicine №5, Associate Prof. Phone: +79284972808; E-mail: geiu-dag@mail.ru ORCID: 0000-0002-7257-2812

Prof. Larisa V. Tsallagova, MD, PhD, DMedSci
362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health Department of Obstetrics and Gynecology No 1, Head of Department. Тел.: +7918 8278686; E-mail: Profesortsallagova@mail.ru ORCID: 0000-0003-0514-3038

Associate Prof. Alla E. Gurina, MD, PhD
362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health Department of Biochemistry, Head of Department. Phone: +79188258355; E-mail: allagurina@yandex.ru ORCID: 0000-0002-6562-9964

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict interest.

Статья поступила в редакцию 04.09.2021;
одобрена после рецензирования 01.12.2021;

принята к публикации 25.07.2022

The article was submitted 04.09.2021;

approved after reviewing 01.12.2021;

accepted for publication 25.07.2022